

THESIS

MARBURG

1967

Aus dem Pharmakologischen Institut in Marburg  
Direktor: Prof. Dr. med. W. Schmid

# **Kombinationswirkungen von Spasmolytica am isolierten Meerschweinchen-Enddarm**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der Zahnheilkunde  
der hohen Medizinischen Fakultät  
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

**Wilfried Schreiner**  
aus Marburg/L.

Marburg 1967

Fotodruck von Erich Mauersberger in Marburg



Aus dem Pharmakologischen Institut in Marburg  
Direktor: Prof. Dr. med. W. Schmid

# **Kombinationswirkungen von Spasmolytica am isolierten Meerschweinchen-Enddarm**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der Zahnheilkunde  
der hohen Medizinischen Fakultät  
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

**Wilfried Schreiner**

aus Marburg/L.

Marburg 1967

Fotodruck von Erich Mauersberger in Marburg

Angenommen von der Medizinischen Fakultät

der Universität Marburg a. d. Lahn

am 19. Mai 1967

Gedruckt mit Genehmigung der Fakultät

Dekan: Prof. Dr. med. et Dr. med. dent. H. Heuser

Referent: Prof. Dr. med. W. Schmid

Correferent:

Prof. Dr. med. et Dr. med. dent. H. Heuser

In Dankbarkeit  
meinen lieben Eltern



Digitized by the Internet Archive  
in 2026

[https://archive.org/details/IA40153518\\_0032](https://archive.org/details/IA40153518_0032)

## Inhaltsverzeichnis

|      |                                                                                                                 |       |
|------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| A    | <u>Einleitung</u> . . . . .                                                                                     | S. 1  |
| B    | <u>Methodik</u> . . . . .                                                                                       | S. 3  |
|      | 1. Versuchsanordnung . . . . .                                                                                  | S. 3  |
|      | 2. Untersuchungsmaterial und<br>Praeparation . . . . .                                                          | S. 4  |
|      | 3. Verlauf eines Versuches . . . . .                                                                            | S. 5  |
|      | 4. Verwendete Substanzen . . . . .                                                                              | S. 9  |
|      | a) zur Spasmuserzeugung                                                                                         |       |
|      | b) als Spasmolytica                                                                                             |       |
| C    | <u>Versuchsergebnisse</u> . . . . .                                                                             | S. 10 |
| I.   | Dosis-Wirkungsbeziehungen der spas-<br>mogenen Substanzen Bariumacetat und<br>Histamin . . . . .                | S. 10 |
| II.  | Eigenwirkungen der geprüften<br>Spasmolytica . . . . .                                                          | S. 11 |
| III. | Dosis-Wirkungsbeziehungen der spasmo-<br>lytischen Wirkung bei konstanter Wir-<br>kung des Spasmogens . . . . . | S. 13 |
|      | 1. Histaminspasmus . . . . .                                                                                    | S. 13 |
|      | a) Papaverin                                                                                                    |       |
|      | b) Soventol                                                                                                     |       |
|      | c) Atosil                                                                                                       |       |
|      | d) Psyquil                                                                                                      |       |

|     |                                         |       |
|-----|-----------------------------------------|-------|
|     | 2. Bariumspasmus . . . . .              | S. 16 |
|     | a) Papaverin                            |       |
|     | b) Soventol                             |       |
| IV. | <u>Kombinationsversuche</u> . . . . .   | S. 18 |
|     | 1. Histaminspasmus . . . . .            | S. 18 |
|     | a) Soventol + Atosil                    |       |
|     | b) Soventol + Allercur                  |       |
|     | c) Soventol + Vomex A                   |       |
|     | d) Soventol + Papaverin                 |       |
|     | e) Psyquil + Papaverin                  |       |
|     | 2. Bariumacetatspasmus . . . . .        | S. 19 |
|     | a) Papaverin + Soventol                 |       |
|     | b) Papaverin + Atropin                  |       |
|     | c) Papaverin + Psyquil                  |       |
|     | 3. Mestinonspasmus . . . . .            | S. 20 |
|     | a) Atropin + Psyquil                    |       |
|     | b) Atropin + Papaverin                  |       |
|     | 4. Prostigminspasmus . . . . .          | S. 21 |
|     | a) Atropin + Psyquil                    |       |
|     | 5. Natriumfluoridspasmus . . . . .      | S. 21 |
|     | a) Atropin + Papaverin                  |       |
| D   | <u>Diskussion</u> . . . . .             | S. 22 |
| E   | <u>Zusammenfassung</u> . . . . .        | S. 28 |
| F   | <u>Literatur</u> . . . . .              | S. 30 |
|     | <u>Anhang:</u> Tabellen und Abbildungen |       |

### A. Einleitung

Bei der medikamentösen Behandlung sehr vieler Krankheiten hat in den letzten Jahren die gleichzeitige Anwendung mehrerer Mittel in Gestalt der Kombinations-therapie immer mehr um sich gegriffen. Dementsprechend nehmen auch unter den Fertigarzneien Kombinationsprae-parate einen breiten Raum ein.

Zweck einer Kombinationstherapie kann sein, mehrere Symptome, die von einem einzelnen Medikament nicht be-einflusst werden können, durch Zugabe von weiteren zu erfassen. Das häufigste Ziel ist aber, die Wirkung eines für sich allein nicht ausreichenden Medikamentes beim Einzelsymptom durch Hinzunahme weiterer Stoffe zu verstärken.

Während man bei der ersten Art der Kombination meist auf Empirie angewiesen ist, läßt sich die zweite Art mit wissenschaftlichen Methoden angehen. Auf diesem Gebiet haben vor allem BÜRGI und GORDANOFF wichtige Untersuchungen angestellt. LOEWE hat dazu in mehreren Arbeiten die theoretische Grundlage niedergelegt. Nach Untersuchungen von BÜRGI sind bei der Kombination an

einem Symptomenkomplex additive und potenzierende Effekte vorhanden.

Bis in die jüngste Zeit ging man bei Kombinationsversuchen einfach so vor, daß man Bruchteile der voll wirksamen Einzeldosen zu ganzen Effekten addierte,

z.B.  $\frac{1}{2} x + \frac{1}{2} y$  oder  $\frac{1}{4} x + \frac{3}{4} y$ .

Seit man aber weiß, daß die Dosis-Wirkungskurve eines Einzelstoffes nicht geradlinig, sondern S-förmig gekrümmt verläuft, ist die Frage berechtigt, ob diese Art der Dosenkombination erlaubt ist.

Die vorliegende Arbeit bringt Versuche zu diesem Problem. Um möglichst übersichtliche Verhältnisse zu haben, wurde ein isoliertes Organ verwendet. Wir wählten die Wirkung von Spasmolytica auf bekannte Spasmogene am isolierten Darm (Enddarm des Meerschweinchens).

B: M e t h o d i k

1. Versuchsanordnung

Bei den Versuchen bedienen wir uns einer von R. MAGNUS angegebenen Anordnung: das zu untersuchende Darmstück wird mit Hilfe von Herzklammern zwischen einem gebogenen Glasstab und einem Schwedenhebel befestigt und hängt in einer 70 ml fassenden Fritte, die mit Tyrodelösung gefüllt und in ein Wasserbad eingehängt ist. Die Fritte wird laufend von Sauerstoff durchströmt. Die Temperatur des Wasserbades beträgt 30° C. Auf einem mit berußtem Papier bespannten Trommelkymographen werden die Darmbewegungen aufgezeichnet. Als Nährlösung wird eine modifizierte Lösung nach Tyrode benutzt:

|          |                         |           |
|----------|-------------------------|-----------|
| Tyrode I | 8 % Na Cl               | 100 ml    |
|          | 10 % K Cl               | 2 ml      |
|          | 10 % Ca Cl <sub>2</sub> | 2 ml      |
|          | 10 % Mg Cl <sub>2</sub> | 1 ml      |
|          | + Aqua dest.            | ad 900 ml |

Tyrode II (Phosphatpuffer)

$\text{Na}_2\text{HPO}_4$  m/15      80 ml

$\text{KH}_2\text{PO}_4$  m/15      20 ml

Tyrodelösung: 9 Teile Tyrode I

+ 1 Teil Tyrode II

+ 3 g Glukose auf 1 Liter

PH = 7,2

2. Untersuchungsmaterial und Praeparation

Die Versuche wurden vom März bis November 1965 durchgeführt. Als Versuchsobjekte verwendeten wir Meerschweinchen beiderlei Geschlechts und verschiedenen Gewichts. Die Tiere wurden mit einem Trockenfutter (Altromin) gefüttert.

Nach Tötung des Tieres entnehmen wir mehrere etwa 4 cm lange Enddarmstücke. Sie werden bis zur vollständigen spontanen Leerung der Kotballen in eine mit Tyrode ( 30° C) gefüllte Petrischale gelegt. Zu den Versuchen werden nur Darmstücke von frisch getöteten Tieren verwendet.

Es stellte sich heraus, daß nach Aufbewahrung der Darmstücke im Kühlschrank schon nach 24 Stunden eine höhere Empfindlichkeit gegenüber den spasmolytisch wirksamen Substanzen vorhanden war. Diese ist wohl darauf zurückzuführen, daß die Wirkung der spasmogenen Substanzen abgeschwächt wird. Bei einem Vergleich der Spasmolyse-einzelwerte, die in den Sommermonaten gewonnen wurden, mit denen vom November konnten wir beobachten, daß die "Sommerwerte" niedriger lagen als die "Winterwerte". Es ist denkbar, daß die im Sommer verminderte Spasmolyse mit der Fütterung (Grünfütter) der Tiere im Zusammenhang steht. Die starke Streuung der Einzelwerte läßt sich hiermit zum Teil erklären. Damit stimmt auch überein, daß sich mit jeder neuen Sendung aus der Zuchtanstalt, in der Frischfutter verwendet wurde, die Ansprechbarkeit gegen Pharmaca nach Umstellung änderte.

### 3. Verlauf eines Versuches

Vom Zeitpunkt der Befestigung des Praeparates in der Fritte bis zum Versuchsbeginn warten wir mindestens 2 Stunden.

Eine Konzentration, die zu einem submaximalen Spasmus führt, erweist sich als am besten geeignet. Bei mehrmals hintereinander durchgeführten Versuchen behält der Spasmus die gleiche Höhe.

Nach dreimaliger Spülung mit auf  $30^{\circ}$  C angewärmter Tyrode warten wir 20 Minuten bis zum nächsten Versuch.

Zunächst stellen wir Dosis-Wirkungskurven der verwendeten Spasmolytica auf. Auf der Ordinate tragen wir die zugesetzten Konzentrationen der Spasmolytica ein. Auf der Abscisse steht die erreichte Erniedrigung (Spasmolyse) in Prozent, wobei der Ausgangsspasmus = 100 % Kontraktion, bzw. 0,0 % Erniedrigung, gesetzt wird.

Die Kombinationsversuche mit zwei Spasmolytica verlaufen wie folgt:

Die Konzentration, die bei dem Mittel A eine x-%ige Erniedrigung hervorruft, geben wir gleichzeitig mit der Konzentration zusammen, die bei dem Mittel B eine  $\bar{x}$ -%ige Erniedrigung bewirkt. Nach 5 Minuten wird eine spasmuserzeugende Substanz dazugegeben.

Ich variiere die Versuche:

| % Erniedrigung<br>Mittel A | % Erniedrigung<br>Mittel B |
|----------------------------|----------------------------|
| 30 %                       | 70 %                       |
| 50 %                       | 50 %                       |
| 70 %                       | 30 %                       |

Wegen der in Abschnitt B geschilderten stark wechselnden Empfindlichkeit der Praeparate erwies es sich als zweckmäßig, die nach diesem Schema zu wählenden Konzentrationen nicht der Durchschnittswirkungskurve zu entnehmen, sondern die Wirksamkeit noch einmal an jedem einzelnen Praeparat zu prüfen.

Als Bezugsgröße (0,0 % Erniedrigung) nehmen wir einen vor dem Kombinationsversuch hervorgerufenen Spasmus.

Abbildung 1, S. 8



↑   ↑   ↑   ↑   ↑   ↑   ↑   ↑   ↑   ↑

Hi   Sov   Hi   Hi   Pap   Hi   Hi   Sov+Pap   Hi   Hi

# Abb. 1

Verlauf eines Kombinationsversuchs

a: Histaminspasmus  $2 \times 10^{-7}$  g/ml als Bezugsgröße  
100 % Spasmus bzw. 0 % Erniedrigung

b: Soventol  $4 \times 10^{-9}$  g/ml; nach 5 min. Histamin  $2 \times 10^{-7}$  g/ml

c: Histamin  $2 \times 10^{-7}$  g/ml.

d: Papaverin  $4 \times 10^{-6}$  g/ml; nach 5 min. Histamin  $2 \times 10^{-7}$  g/ml.

e: Histamin  $2 \times 10^{-7}$  g/ml.

f: Kombination Soventol  $4 \times 10^{-9}$  g/ml + Papaverin  $4 \times 10^{-6}$  g/ml.

g: Histamin  $2 \times 10^{-7}$  g/ml.

#### 4. Verwendete Substanzen

Wir untersuchten folgende Substanzen:

a) zur Spasmuserzeugung

|                |                                 |
|----------------|---------------------------------|
| Bariumacetat   | (Merck)                         |
| Bariumchlorid  | (Merck)                         |
| Histamin       | (Kali-Chemie AG, München)       |
| Natriumfluorid | (Merck)                         |
| Neostigmin     | (Prostigmin <sup>R</sup> Roche) |
| Pyridostigmin  | (Mestinon <sup>R</sup> Roche)   |

b) als Spasmolytica

|                                               |                                  |
|-----------------------------------------------|----------------------------------|
| Atropinum sulfuricum                          |                                  |
| Baralgin                                      | (Hoechst)                        |
| Clemizol                                      | (Allercur <sup>R</sup> Schering) |
| Dimenhydrinat                                 | (Vomex A <sup>R</sup> Endopharm) |
| Papaverinum sulfuricum                        |                                  |
| 4-(N-Phenyl-N-benzyl)-amino-1-methylpiperidin | (Soventol <sup>R</sup> Knoll)    |
| Promethazin                                   | (Atosil <sup>R</sup> Bayer)      |
| Triflupromazin                                | (Psyquil <sup>R</sup> v. Heyden) |

Die Reinsubstanzen werden in Aqua dest. gelöst. Zum Teil benutzen wir die im Handel erhältlichen Ampullenlösungen (Prostigmin<sup>R</sup> Roche, Mestinon<sup>R</sup> Roche, Baralgin<sup>R</sup> Hoechst, Allercur<sup>R</sup> Schering, Vomex A<sup>R</sup> Endopharm, Soventol<sup>R</sup> Knoll). Mittels Meßpipetten werden die Lösungen appliziert.

## C: Versuchsergebnisse

### I. Dosis-Wirkungsbeziehungen der spasmogenen Substanzen

#### Bariumacetat und Histamin

Voraussetzung für eine quantitative Beurteilung einer spasmolytischen Wirkung ist, daß bei dem zur Spasmus-erzeugung verwendeten Agens eine reproduzierbare Abhängigkeit zwischen einwirkender Konzentration und erreichter Kontraktionshöhe besteht.

Für Acetylcholin und Histamin sind diese Beziehungen gut untersucht; Acetylcholin z.B. an der Kontraktion des Proschherzens oder des Musculus rectus abdominis. Diese Kurven weisen bei halblogarithmischer Darstellung meist einen S-förmig gekrümmten Verlauf auf.

Um Anhaltspunkte für die eigenen Versuche zu gewinnen, untersuchten wir die Verhältnisse für Histamin und Bariumacetat. Die Ergebnisse sind in Ab. 2 u. 3 dargestellt. Sie zeigen, daß auch bei diesen Substanzen die Dosis-Wirkungskurve S-förmig verläuft. Die beiden Substanzen unterscheiden sich hinsichtlich der Wirkungsstärke wie der Neigung der Kurve. Die eine maximal wirksame Konzentration liegt bei Bariumacetat bei  $5 \times 10^{-4}$ , bei Histamin bei etwa  $4 \times 10^{-7}$ . Die Histaminkurve verläuft flacher als die Bariumacetatkurve. Diese beiden Substanzen erfüllen also die Forderung einer klaren Beziehung zwischen Dosis und Wirkung.

S. Abbildung 2 und 3 Seite 12.

## II. Eigenwirkungen der geprüften Spasmolytica

Unter Einwirkung verstehen wir

1. die Konzentration, welche am unbeeinflussten Praeparat eine Senkung des Tonus und eine Hemmung der Kontraktion hervorruft. Sie liegt bei Papaverin um  $5 \times 10^{-6}$ , Psyquil

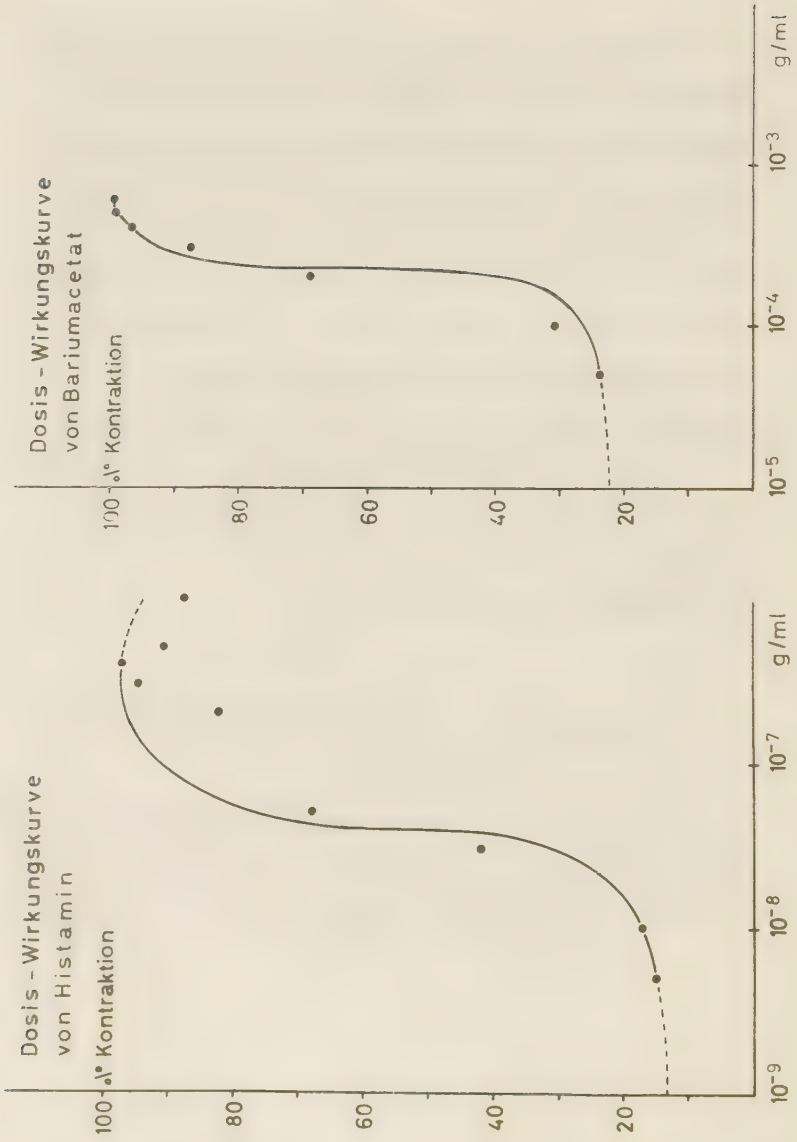


Abb. 3

Abb. 2

um  $1 \times 10^{-6}$ , Soventol  $5 \times 10^{-6}$ , Vomex A um  $1 \times 10^{-7}$ .

2. Wirkungen in einem bestimmten Konzentrationsbereich, die nichts mit der spasmolytischen Wirkung zu tun haben. Solche traten auf bei Atosil im Bereich von  $1 \times 10^{-7}$  bis  $2 \times 10^{-6}$  und in wenigen Fällen auch bei Soventol ( $2 \times 10^{-5}$  und  $1 \times 10^{-5}$ ) und bei Atropin ( $1 \times 10^{-6}$  und  $2 \times 10^{-4}$ ). Der isolierte Darm zeigte bei Zugabe dieser Substanzen eine Kontraktion.

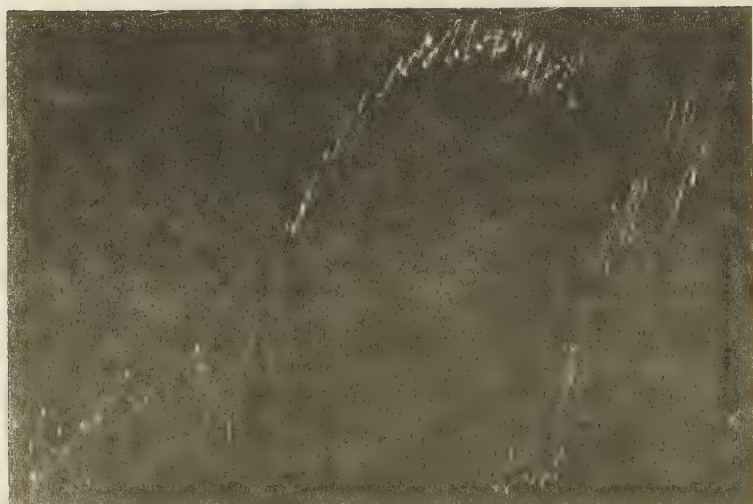
Über ähnliche Erscheinungen, wie wir sie bei Atosil, Soventol und Atropin beobachteten, berichten Lüllmann und Heubner. Sie fanden, daß unter besonderen Bedingungen ein "paradoxe" Atropineffekt am isolierten Organ zu sehen ist.

S. Abbildung 4 Seite 14.

### III. Dosis-Wirkungsbeziehungen der spasmolytischen Wirkung bei konstanter Wirkung des Spasmogens

#### 1. Histaminspasmus

Bei der Auswertung wurde die Wirkung einer Histamin-



↑

Atr

↑

Ba

↑

↑

Ato Hi

Abb. 4

Beispiel für eine "paradoxe" Wirkung durch Atropin

$2 \times 10^{-4}$  g/ml und Atosil  $1 \times 10^{-6}$  g/ml. Bariumacetat

$3 \times 10^{-4}$  g/ml und Histamin  $2 \times 10^{-7}$  g/ml als Spasmogene

konzentration ( $2 \times 10^{-7}$ ) ohne Berücksichtigung des jeweils verwendeten Darmstückes = 100 gesetzt. Daraus wurde die Wirkung der spasmolytischen Substanz berechnet.

#### a) Papaverin

Bei Auftragung des Logarithmus der Papaverinkonzentrationen gegen ihre prozentuale spasmolytische Wirkung ergab sich eine parabelähnliche Kurve. Die maximale Wirkung lag bei  $1,5 \times 10^{-5}$ , der Schwellenwert bei  $1 \times 10^{-6}$ .

S. Anhang, Abb. 1.

#### b) Soventol

Auch bei Soventol ergab sich, allerdings mit bedeutend stärkeren Schwankungen als bei Papaverin, ein ähnlicher Verlauf. Dieser dehnte sich jedoch über einen wesentlich größeren Konzentrationsbereich aus. Die maximale Wirkung lag bei  $1 \times 10^{-6}$ , der Schwellenwert bei  $5 \times 10^{-10}$ .

S. Anhang, Abb. 2.

c) Atosil

Einen noch flacheren Verlauf zeigen die Kurven bei Atosil. Die Schwellenwerte beginnen bei  $5 \times 10^{-11}$ , der maximale Wert liegt bei  $1 \times 10^{-4}$ .

S. Anhang, Abb. 3.

d) Psyquil

Das als zentrales Sedativum eingeführte Phenothiazinderivat Psyquil hat entsprechend den Eigenschaften der gesamten Stoffgruppe auch periphere spasmolytische und Antihistaminwirkungen. Die Antihistaminwirkung geht aus dem relativ hohen Schwellenwert von  $1 \times 10^{-8}$  hervor. Die maximal wirksame Konzentration ( $3 \times 10^{-7}$ ) liegt sogar etwas niedriger als bei den typischen Antihistaminika Soventol und Atosil.

S. Anhang, Abb. 4.

2. Bariumspasmus

Als spasmuserzeugende Konzentration wurde  $3 \times 10^{-4}$  verwendet.

a) Papaverin

Die Dosiswirkungskurve von Papaverin zeigt wie bei Histamin einen parabelähnlichen Verlauf. Die wirksamen Konzentrationen liegen ziemlich genau wie bei Histamin. Unerwarteter Weise fällt bei hohen Papaverinkonzentrationen die spasmolytische Wirkung wieder ab. Da dieser Effekt an verschiedenen Praeparaten beobachtet wurde, dürfte er nicht auf eine herabgesetzte Empfindlichkeit gegenüber Papaverin oder eine verstärkte Ansprechbarkeit gegenüber Barium zurückzuführen sein.

S. Anhang, Abb. 5.

b) Soventol

Die Kurve zeigt einen parabelähnlichen Verlauf. Der Schwelleneffekt liegt bei  $1 \times 10^{-6}$ , die maximal wirksame Konzentration bei  $5 \times 10^{-5}$ .

S. Anhang, Abb. 6

#### IV. Kombinationsversuche

##### 1. Histaminspasmus

###### a) Soventol + Atosil

Ein additiver Kombinationseffekt zeigt sich, wenn die Erniedrigung durch Atosil allein kleiner als 14 % ist. Steigt die Erniedrigung auf 36 % und höher, verschlechtert sich der Effekt. Dies kann so gedeutet werden, daß die Atosilkonzentration, welche eine stärkere Erniedrigung als 36 % hervorruft, eine kontrahierende Eigenwirkung besitzt. S. Tab. 1.

###### b) Soventol + Allercur

Bei den Soventol-Allercur-Kombinationen entsprechen die gefundenen Ergebnisse der erwarteten Summe der Einzeleffekte in allen Mischungsverhältnissen. S. Tab. 2.

###### c) Soventol + Vomex A

Der Kombinationseffekt bleibt bei den verschiedenen Mischungsverhältnissen etwas hinter dem rechnerisch zu erwartenden zurück, wenn die Summe der Einzelwerte für Soventol + Vomex A unter 100 % liegt. Steigt die Summe über 100 %, wird die erreichte spasmolytische Wirkung

bei der Kombination geringer. Vielleicht ist dieses Defizit darauf zurückzuführen, daß Vomex A in Ampullenform das Chlorotheophyllinat des Antihistaminikums Benadryl ist. Es ist bekannt, daß Purinderivate eine anregende Wirkung auf die Darmmotorik besitzen. S.Tab.3.

#### d) Soventol + Papaverin

Bei dieser Kombination decken sich, wie bei den meisten Kombinationen, erwarteter und gefundener spasmolytischer Wert mit einer Ausnahme:

Bei Verwendung schwach wirksamer Papaverinkonzentrationen (20 %) war die tatsächliche Wirkung schwächer als die erwartete. S. Tab. 4.

#### e) Psyquil + Papaverin

Der reale und der theoretische Wert stimmen auffallend gut überein. Hier wurde eine besonders große Anzahl mit ein und derselben Mischung ausgeführt. Innerhalb solcher Gruppen schwankten die Werte auffallend wenig.

S.Tab.5.

### 2. Bariumacetatspasmus

#### a) Papaverin + Soventol

Die Werte sind nicht ganz gleichmäßig. Innerhalb der

gleichen Kombination werden teils voller Effekt, teils deutliches Defizit der Wirkung gefunden. Dies ist auch der Fall, wenn 100 % Spasmolyse zu erwarten ist. S.Tab.6.

b) Papaverin + Atropin

Ein besonders starkes Wirkungsaerfizit wird bei dieser Kombination beobachtet. Die Zahl von zwei Versuchen ist allerdings zu klein, um daraus einen endgültigen Schluß ziehen zu können. S.Tab.7.

c) Papaverin + Psyquil

Wie bei den anderen Kombinationen (Bariumacetat als Spasmogen) zeigen die Kombinationen starke Schwankungen. Im ganzen entspricht die erreichte der erwarteten Wirkung. S.Tab.7.

3. Mestinonspasmus

a) Atropin + Psyquil

Hier wurden sowohl bei Atropin als auch bei Psyquil Kombinationen genommen, bei denen die Einzelsubstanz von schwach spasmolytischer Wirkung war. Aus dieser

Tatsache ist es erklärlich, daß Werte vorhanden waren, die weit unter dem erwarteten lagen, während andere gute Übereinstimmung zeigten. S.Tab. 8.

b) Atropin + Papaverin

Die gefundenen Werte entsprechen rechnerisch den erwarteten. Da hier nur drei Kombinationsversuche gemacht wurden, ist das Ergebnis nicht ausreichend gesichert. S. Tab. 8.

4. Prostigminspasmus

a) Atropin + Psyquil

Bei Verwendung von Prostigmin als Spasmogen und Atropin + Psyquil als Spasmolytica zeigten die Kombinationen ein auffallendes Verhalten in Richtung auf eine überadditive Wirkung. Dies ergab sich sowohl bei Mittelwerten als auch bei Einzelwerten. S. Tab. 9.

5. Natriumfluoridspasmus

a) Atropin + Papaverin

Ähnlich wie bei Bariumacetat als Spasmogen ergaben die

Kombinationen Atropin + Papaverin außerordentlich schwankende Werte, wenn Konzentrationen genommen wurden, bei denen volle Spasmolyse zu erwarten war. Dieser Befund wurde auch bei allen anderen Kombinationen erhoben. Je stärker die zu erwartende Kombination zu setzen war, desto schwankender wurden die Ergebnisse. S.Tab.10.

#### D: B e s p r e c h u n g d e r E r g e b n i s s e

Die Prüfung der Beziehung von Dosis zur Wirkung ergab sowohl für Barium als auch für Histamin einen S-förmig gekrümmten Verlauf der Kurve, wenn als Bezug die maximale Kontraktion des Enddarmes gewählt wurde. Für Histamin besteht damit Übereinstimmung mit Angaben der Literatur, während unseres Wissens über die Bariumwirkung eine solche Beziehung noch nicht publiziert worden ist. Aus dem gleichförmigen Verlauf, vor allem aus den praktisch übereinstimmen-

den Neigungswinkeln, der Dosis-Wirkungskurven, die auch mit dem von uns nicht geprüften Acetylcholin übereinstimmen, kann geschlossen werden, daß die Kontraktionserregung bei allen drei Substanzen durch gleichartige Primärreaktionen ausgelöst wird.

Für die Prüfung spasmolytisch wirksamer Substanzen wurden Spasmogenkonzentrationen gewählt, die in der Dosen-Wirkungskurve am Ende des praktisch linearen Anstieges lagen, d.h. solche, deren Werte etwa 10 % unter der maximalen Wirkung lagen. Es konnte erwartet werden, daß sich bei diesem Vorgehen eindeutiger Werte für die Werte der Spasmolytica ergaben. Wie aus den ermittelten Spasmolysewerten hervorgeht, ist dies im Bereich einer etwa 30 - 100 %-igen spasmolytischen Wirkung weitgehend der Fall; dies ist erklärlich, da die Dosis-Wirkungskurven trotz verschiedener Steilheit in diesem Bereich linear verlaufen, während bei schwächerer Dosis die Kurven parabelähnlich dem Nullpunkt zugehen, bei kleinen Effekten von vornherein größere Schwankungen zu erwarten sind.

Im einzelnen ergab sich, daß Psyquil (Triflupromazin) eine beinahe ebenso starke Antihistaminwirkung besitzt, wie das Antihistamin Soventol (4 - (N-Phenyl-N-benzyl)-annio-1-methyl-piperidin), während, wie zu erwarten, Papaverin etwa 100-fach schwächer wirkte.

Eine Besonderheit ergab sich bei Atosil (Promethazin). In höheren Dosen bewirkte es eine zunehmende Abschwächung der Spasmolyse, während die darunterliegenden Konzentrationen eine mit den anderen geprüften Substanzen übereinstimmende Wirkung ergaben.

Bei der Bariumkontraktion wurden ähnliche Beziehungen wie beim Histaminspasmus bei den verschiedenen Spasmolytica gefunden. Auch hier haben die Kurven einen parabelähnlichen Verlauf. Soventol wirkte bei dieser Spasmusart etwa 1 000 mal schwächer als bei Histamin, während die Wirkung bei Papaverin bei beiden gleich war. Dies entspricht durchaus der Erwartung der spezifischen Wirkung der Antihistaminica, und der unspezifischen muskulotropen Wirkung des Papaverins beim Histaminspasmus (Siess).

Bei der Prüfung der spasmolytischen Wirkung der Kombinationen der einzelnen spasmolytischen Substanzen wurden aus den für die Einzelsubstanzen gewonnenen Dosis-Wirkungskurven die Dosen einer bestimmten Wirksamkeit entnommen und nicht, wie vielfach üblich, Bruchteile einer maximal wirksamen Dosis ausgewählt. Bei dem von uns gewählten Vorgehen müßte im allgemeinen mit rein additiven Effekten zu rechnen sein. Deswegen wurde der zu erwartende Wirkungswert zu dem am Darmpraeparat ermittelten in Beziehung gesetzt. Man wird bei der Ermittlung allerdings eine relativ große Schwankung um den erwarteten Wert einräumen müssen. Wir hielten eine Addition bei einer Schwankung von  $\pm 20\%$  noch für gegeben.

Unter diesen Gesichtspunkten sind die Resultate zusammengestellt.

Histaminspasmus

| additiv              | unteradditiv       | überadditiv |
|----------------------|--------------------|-------------|
| Soventol + Allercur  | Soventol + Atosil  |             |
| Soventol + Papaverin | Soventol + Vomex A |             |
| Psyquil + Papaverin  |                    |             |

Bariumacetatspasmus

| additiv             | unteradditiv         | überadditiv |
|---------------------|----------------------|-------------|
| Psyquil + Papaverin | Soventol + Papaverin |             |
|                     | Atropin + Papaverin  |             |

Mestinonspasmus

| additiv             | unteradditiv | überadditiv |
|---------------------|--------------|-------------|
| Atropin + Psyquil   |              |             |
| Atropin + Papaverin |              |             |

Prostigminspasmus

| additiv | unteradditiv | überadditiv       |
|---------|--------------|-------------------|
|         |              | Atropin + Psyquil |

Natriumfluoridspasmus

| additiv | unteradditiv        | überadditiv |
|---------|---------------------|-------------|
|         | Atropin + Papaverin |             |

Aus den durch die Kombinationsversuche gewonnenen Ergebnissen geht hervor, daß bei allen Spasmusarten der Kombinationseffekt nicht rein additiver Natur ist. Auffälligerweise sind viele unteradditive Ergebnisse zu verzeichnen. Zum Teil sind diese, wie beim Histamin-spasmus, insofern erklärbar, als Atosil und der Theophyllinanteil beim Vomex A eine kontrahilitätssteigernde Wirkung haben kann. Schwierig zu deuten sind unteradditive Effekte bei Atropin + Papaverin beim Bariumacetat- und Natriumfluoridspasmus. Es wäre daran zu denken, daß ein Zusammenhang zur vorwiegend muskultropen Wirkung der Spasmogene besteht. Vielleicht kann auch die von einigen Untersuchern (HEUBNER, LÜLLMANN) gemachte Beobachtung herangezogen werden, daß Atropin unter bestimmten Umständen eine mobilitätssteigernde Wirkung am Darm besitzt. Ein überadditiver Effekt wurde nur einmal beim Prostigminspasmus bei der Kombination Atropin + Psyquil beobachtet. Wenn man die Bürgische Regel zugrunde legt, könnte geschlossen werden, daß beide Substanzen verschiedene Angriffspunkte am Darm haben.

### E. Zusammenfassung

- 1.) Am isolierten Meerschweinchenenddarm werden Dosis-Wirkungsbeziehungen der spasmogenen Substanzen Bariumacetat und Histamin untersucht. Die Kurven weisen bei halblogarithmischer Darstellung einen S-förmig gekrümmten Verlauf auf.
- 2.) Für die geprüften Spasmolytica werden bei konstanter Wirkung des Spasmogens Dosis-Wirkungskurven aufgestellt. Die Kurven haben einen parabelähnlichen Verlauf.
- 3.) Eigenwirkungen der Spasmolytica, d.h. Senkung des Tonus und Hemmung der Kontraktion treten auf bei folgenden Konzentrationen:  
Papaverin:  $5 \times 10^{-6}$ , Psyquil:  $1 \times 10^{-6}$ ,  
Soventol:  $5 \times 10^{-6}$ , Vomex A:  $1 \times 10^{-7}$ .
- 4.) Bei Soventol, Atosil und Atropin wird bei bestimmten Konzentrationen eine mobilitätssteigernde Wirkung beobachtet.

- 5.) Bei den nachfolgenden binären Kombinationen zeigt es sich, daß neben rein additiven Wirkungen auch unteradditive Kombinationseffekte vorhanden sind. Ein Zusammenhang mit der Art des Spasmus besteht dabei nicht. Bei der Kombination Atropin + Psyquil ist ein überadditiver Effekt vorhanden.

F: Literaturverzeichnis

- 1.) BÜRGI, E., Die Arzneimittelkombinationen.  
Verlag Julius Springer, Berlin 1938.
- 2.) EICHHOLTZ, F., Lehrbuch der Pharmakologie.  
Springer-Verlag, Berlin 1957.
- 3.) ERDMANN, WD., WORTMANN, G., Untersuchung additiver  
und überadditiver Synergismen von neuromuskulär läh-  
menden Verbindungen mit verschiedenem Angriffspunkt.  
Arzneim.-Forsch. 14, 1179-1182, 1964.
- 4.) GADDUM, J.H., Pharmakologie.  
Verlag Dr. Dietrich Steinkopff, Darmstadt 1952,  
Seite 350-353.
- 5.) GORDANOFF, T., Experimentelle Zeitpotenzierung.  
Klin. Wschr. 1926, Nr. 3.
- 6.) GORDANOFF, T., Über die Zeitpotenzierung.  
Klin. Wschr. 1926, Nr. 7.

- 7.) HAUSCHILD, F., Pharmakologie und Grundlagen der Toxikologie.  
Verlag VEB Georg Thieme, Leipzig 1960, Seite 35, 44, 947.
- 8.) LOEWE S., MUISCHNEK, H., Über Kombinationswirkungen, I. Mitt.: Hilfsmittel der Fragestellung.  
Arch. eper. Path. u. Pharmakol. 114, 313-326, 1926.
- 9.) LOEWE, S., Die quantitativen Probleme der Pharmakologie.  
Erg. Physiol. 27. 176-186, 1928.
- 10.) LOEWE, S., The problem of Synergism and Antagonism of Combined Drugs.  
Arzneim.-Forsch. 3, 285-290, 1953.
- 11.) LOEWE, S., Fragen zur Praxis der quantitativen Leistungsprüfung von Wirkstoffkombinationen.  
Arzneim.-Forsch. 11, 899-902, 1961.
- 12.) LÜLLMANN, H., FÖRSTER W., WESTERMANN, E., Über die "paradoxe" Atropinwirkung an isolierten Organen und ihre statistische Erfassung.

- Arch. exper. Path. u. Pharmacol. 215, 8-18, 1952.
- 13.) SIESS, M., Vergleichende Versuche über Hemmung von Histamin, Acetylcholin u. Anaphylaxie durch peripher und zentral wirkende Pharmaka.  
Arzneim.-Forsch. 3, 112-117, 1953.
- 14.) THER, L., Pharmakologische Methoden zur Auffindung von Arzneimitteln und Giften und Analyse ihrer Wirkungsweise.  
Wissenschaftl. Verlagsgesellschaft, Stuttgart 1949, S. 289.
- 15.) ZIPF, H., Praktische Gesichtspunkte für Kombinationsversuche mit zwei Stoffen.  
Arzneim.-Forsch. 3, 398-403, 1953.
- 16.) ZIPF, H., PHILIPSBORN, H., Das Raumdigramm als Hilfsmittel bei der Untersuchung von Arzneikombinationen.  
Arzneim.-Forsch. 1, 197-205, 1951.
- 17.) ZIPF, H., HAMACHER, J., Kombinationseffekte.  
I. Mitt.: Allgemeine Fragen der Kombinationsforschung.

Arzneim.-Forsch. 15, 1267-1274, 1965.

18.) ZIPF, H., HAMACHER, J., Kombinationseffekte.

II. Mitt.: Experimentelle Erfassung und Darstellung von Kombinationseffekten.

Arzneim.-Forsch. 16, 329-339, 1966.

A n h a n g

Tabelle 1

Spasmogen : Histamin  $2 \times 10^{-7}$

Spasmolytica : Soventol + Atosil

| Soventol             | Ernied-<br>rigung<br>% | Atosil              | Ernied-<br>rigung<br>% | zu erwar-<br>tende Summe<br>Sov.+ Atosil<br>(%) | gefun-<br>dene<br>Ernied-<br>rigung % | erreichte<br>spasmolyt.<br>Wirkung<br>(%) |
|----------------------|------------------------|---------------------|------------------------|-------------------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------------|
| $1,5 \times 10^{-8}$ | 44,5                   | $5 \times 10^{-11}$ | 14,0                   | 58,5                                            | 51,0                                  | 87,1                                      |
| $1,5 \times 10^{-8}$ | 44,5                   | $5 \times 10^{-11}$ | 14,0                   | 58,5                                            | 64,7                                  | 110,5                                     |
| $1,5 \times 10^{-8}$ | 44,5                   | $5 \times 10^{-11}$ | 14,0                   | 58,5                                            | 38,6                                  | 65,9                                      |
| $1,5 \times 10^{-8}$ | 44,5                   | $5 \times 10^{-11}$ | 14,0                   | 58,5                                            | 93,5                                  | 155,8                                     |
| $2 \times 10^{-9}$   | 35,0                   | $5 \times 10^{-9}$  | 36,0                   | 71,0                                            | 0,0                                   | 0,0                                       |
| $2 \times 10^{-9}$   | 35,0                   | $5 \times 10^{-9}$  | 36,0                   | 71,0                                            | 12,9                                  | 18,1                                      |
| $2 \times 10^{-9}$   | 35,0                   | $1 \times 10^{-8}$  | 43,0                   | 78,0                                            | 42,7                                  | 54,7                                      |
| $2 \times 10^{-7}$   | 62,5                   | $5 \times 10^{-7}$  | 55,0                   | 117,5                                           | 54,0                                  | 45,9                                      |
| $2 \times 10^{-9}$   | 35,0                   | $5 \times 10^{-7}$  | 55,0                   | 90,0                                            | 44,8                                  | 49,7                                      |
| $1,2 \times 10^{-9}$ | 33,0                   | $1 \times 10^{-7}$  | 72,0                   | 105,0                                           | 60,9                                  | 58,0                                      |
| $1,2 \times 10^{-9}$ | 33,0                   | $1 \times 10^{-7}$  | 72,0                   | 105,0                                           | 55,8                                  | 53,1                                      |
| $1,2 \times 10^{-9}$ | 33,0                   | $1 \times 10^{-7}$  | 72,0                   | 105,0                                           | 92,8                                  | 88,3                                      |

Mittelwert der erreichten spasmolytischen Wirkung 65,9 %

Tabelle 2

Spasmogen : Histamin  $2 \times 10^{-7}$

Spasmolytica : Soventol + Allercur

| Soventol             | Ernied-<br>rigung<br>% | Allercur           | Ernied-<br>rigung<br>% | zu erwar-<br>tende Summe<br>Sov.+ Allercur<br>% | gefun-<br>dene<br>Ernied-<br>rigung<br>% | erreichte<br>spasmolyt.<br>Wirkung<br>% |
|----------------------|------------------------|--------------------|------------------------|-------------------------------------------------|------------------------------------------|-----------------------------------------|
| 2 $\times 10^{-7}$   | 62,5                   | 2 $\times 10^{-6}$ | 38,9                   | 101,4                                           | 61,6                                     | 60,7                                    |
| 2 $\times 10^{-7}$   | 62,5                   | 2 $\times 10^{-6}$ | 38,9                   | 101,4                                           | 70,2                                     | 69,2                                    |
| 2 $\times 10^{-7}$   | 62,5                   | 2 $\times 10^{-7}$ | 24,5                   | 87,0                                            | 64,9                                     | 74,5                                    |
| 2 $\times 10^{-7}$   | 62,5                   | 2 $\times 10^{-7}$ | 24,5                   | 87,0                                            | 66,7                                     | 76,6                                    |
| 2,5 $\times 10^{-8}$ | 13,5                   | 2 $\times 10^{-6}$ | 38,9                   | 52,4                                            | 55,0                                     | 104,9                                   |
| 2,5 $\times 10^{-8}$ | 13,5                   | 2 $\times 10^{-6}$ | 38,9                   | 52,4                                            | 55,2                                     | 105,3                                   |

Mittelwert der erreichten spasmolytischen Wirkung: 81,8 %

Tabelle 3

Spasmogen : Histamin  $2 \times 10^{-7}$

Spasmolytica : Soventol + Vomex A

| Soventol             | Ernied-<br>rigung<br>% | Vomex A            | Ernied-<br>rigung<br>% | zu erwar-<br>tende Summe<br>Sov.+ Vomex A<br>% | gefun-<br>dene<br>Ernied-<br>rigung<br>% | erreichte<br>spasmolyt.<br>Wirkung<br>% |
|----------------------|------------------------|--------------------|------------------------|------------------------------------------------|------------------------------------------|-----------------------------------------|
| 2 $\times 10^{-7}$   | 62,5                   | 1 $\times 10^{-8}$ | 20,4                   | 82,9                                           | 61,4                                     | 74,0                                    |
| 2 $\times 10^{-7}$   | 62,5                   | 1 $\times 10^{-8}$ | 20,4                   | 82,9                                           | 61,4                                     | 74,0                                    |
| 2,5 $\times 10^{-8}$ | 13,5                   | 1 $\times 10^{-7}$ | 48,2                   | 61,7                                           | 42,8                                     | 69,3                                    |
| 2,5 $\times 10^{-8}$ | 13,5                   | 1 $\times 10^{-6}$ | 66,7                   | 80,2                                           | 58,0                                     | 72,3                                    |
| 2,5 $\times 10^{-7}$ | 14,5                   | 1 $\times 10^{-6}$ | 66,7                   | 81,2                                           | 53,1                                     | 65,3                                    |
| 2 $\times 10^{-7}$   | 62,5                   | 1 $\times 10^{-6}$ | 66,7                   | 129,2                                          | 65,7                                     | 50,8                                    |
| 2 $\times 10^{-7}$   | 62,5                   | 1 $\times 10^{-6}$ | 66,7                   | 129,2                                          | 60,7                                     | 46,9                                    |

Mittelwert der erreichten spasmolytischen Wirkung: 63,1 %

Tabelle 4

Spasmogen : Histamin  $2 \times 10^{-7}$

Spasmolytica : Soventol + Papaverin

| Soventol              | Ernied-<br>rigung<br>% | Papaverin            | Ernied-<br>rigung<br>% | zu erwar-<br>tende Summe<br>Sov.+ Papav.<br>(%) | gefun-<br>dene<br>Ernied-<br>rigung % | erreichte<br>spasmolyt.<br>Wirkung<br>(%) |
|-----------------------|------------------------|----------------------|------------------------|-------------------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------------|
| $1,95 \times 10^{-8}$ | 46,0                   | $9 \times 10^{-6}$   | 69,0                   | 115,0                                           | 102,0                                 | 88,6                                      |
| $1,9 \times 10^{-8}$  | 46,0                   | $9 \times 10^{-6}$   | 69,0                   | 115,0                                           | 104,0                                 | 90,4                                      |
| $1,4 \times 10^{-8}$  | 44,0                   | $5 \times 10^{-6}$   | 44,0                   | 88,0                                            | 94,3                                  | 107,1                                     |
| $1,4 \times 10^{-8}$  | 44,0                   | $5 \times 10^{-6}$   | 44,0                   | 88,0                                            | 98,1                                  | 111,4                                     |
| $4 \times 10^{-9}$    | 38,0                   | $4 \times 10^{-6}$   | 36,0                   | 74,0                                            | 63,5                                  | 85,8                                      |
| $2 \times 10^{-9}$    | 35,0                   | $2 \times 10^{-6}$   | 19,0                   | 54,0                                            | 18,8                                  | 34,8                                      |
| $2 \times 10^{-9}$    | 35,0                   | $2 \times 10^{-6}$   | 19,0                   | 54,0                                            | 28,3                                  | 52,4                                      |
| $2 \times 10^{-9}$    | 35,0                   | $2 \times 10^{-6}$   | 19,0                   | 54,0                                            | 21,7                                  | 40,1                                      |
| $4 \times 10^{-9}$    | 38,0                   | $4 \times 10^{-6}$   | 36,0                   | 74,0                                            | 81,6                                  | 100,2                                     |
| $5 \times 10^{-9}$    | 39,0                   | $5 \times 10^{-6}$   | 44,0                   | 83,0                                            | 89,3                                  | 107,5                                     |
| $5 \times 10^{-9}$    | 39,0                   | $5 \times 10^{-6}$   | 44,0                   | 83,0                                            | 83,2                                  | 100,2                                     |
| $5 \times 10^{-9}$    | 39,0                   | $5 \times 10^{-6}$   | 44,0                   | 83,0                                            | 87,4                                  | 105,3                                     |
| $1,95 \times 10^{-8}$ | 46,0                   | $7 \times 10^{-6}$   | 57,0                   | 103,0                                           | 116,2                                 | 112,8                                     |
| $1,9 \times 10^{-8}$  | 46,0                   | $7 \times 10^{-6}$   | 57,0                   | 103,0                                           | 94,0                                  | 91,2                                      |
| $1,5 \times 10^{-8}$  | 44,5                   | $3,5 \times 10^{-6}$ | 32,0                   | 76,5                                            | 100,0                                 | 130,7                                     |
| $2 \times 10^{-9}$    | 35,0                   | $5 \times 10^{-6}$   | 44,0                   | 79,0                                            | 95,1                                  | 120,3                                     |
| $1,2 \times 10^{-9}$  | 33,0                   | $8 \times 10^{-6}$   | 63,0                   | 96,0                                            | 104,5                                 | 108,8                                     |
| $1,5 \times 10^{-8}$  | 44,5                   | $3,5 \times 10^{-6}$ | 32,0                   | 76,5                                            | 102,8                                 | 134,3                                     |
| $2 \times 10^{-9}$    | 35,0                   | $5 \times 10^{-6}$   | 44,0                   | 79,0                                            | 97,9                                  | 123,9                                     |
| $1,2 \times 10^{-9}$  | 33,0                   | $8 \times 10^{-6}$   | 63,0                   | 96,0                                            | 112,2                                 | 116,8                                     |

Mittelwert der erreichten spasmolytischen Wirkung: 98,1 %

Tabelle 5

Spasmogen : Histamin  $2 \times 10^{-7}$

Spasmolytica : Psyquil + Papaverin

| Papaverin          | Ernied-<br>rigung<br>% | Psyquil            | Ernied-<br>rigung<br>% | zu erwar-<br>tende Summe<br>Papaverin<br>+ Psyquil (%) | gefun-<br>dene<br>Ernied-<br>rigung % | erreichte<br>spasmolyt.<br>Wirkung<br>% |
|--------------------|------------------------|--------------------|------------------------|--------------------------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------------|
| $3 \times 10^{-6}$ | 28,0                   | $5 \times 10^{-8}$ | 45,0                   | 73,0                                                   | 94,0                                  | 128,7                                   |
| $3 \times 10^{-6}$ | 28,0                   | $5 \times 10^{-8}$ | 45,0                   | 73,0                                                   | 87,9                                  | 120,4                                   |
| $3 \times 10^{-6}$ | 28,0                   | $5 \times 10^{-8}$ | 45,0                   | 73,0                                                   | 82,8                                  | 113,4                                   |
| $3 \times 10^{-6}$ | 28,0                   | $5 \times 10^{-8}$ | 45,0                   | 73,0                                                   | 83,7                                  | 114,6                                   |
| $3 \times 10^{-6}$ | 28,0                   | $5 \times 10^{-8}$ | 45,0                   | 73,0                                                   | 83,9                                  | 114,9                                   |
| $3 \times 10^{-6}$ | 28,0                   | $5 \times 10^{-8}$ | 45,0                   | 73,0                                                   | 94,2                                  | 129,0                                   |
| $3 \times 10^{-6}$ | 28,0                   | $5 \times 10^{-8}$ | 45,0                   | 73,0                                                   | 67,7                                  | 92,7                                    |
| $3 \times 10^{-6}$ | 28,0                   | $5 \times 10^{-8}$ | 45,0                   | 73,0                                                   | 51,7                                  | 70,8                                    |
| $3 \times 10^{-6}$ | 28,0                   | $5 \times 10^{-8}$ | 45,0                   | 73,0                                                   | 71,3                                  | 97,6                                    |
| $3 \times 10^{-6}$ | 28,0                   | $5 \times 10^{-8}$ | 45,0                   | 73,0                                                   | 77,7                                  | 106,4                                   |
| $3 \times 10^{-6}$ | 28,0                   | $6 \times 10^{-8}$ | 50,0                   | 78,0                                                   | 76,9                                  | 98,5                                    |
| $3 \times 10^{-6}$ | 28,0                   | $6 \times 10^{-8}$ | 50,0                   | 78,0                                                   | 89,1                                  | 114,2                                   |
| $3 \times 10^{-6}$ | 28,0                   | $6 \times 10^{-8}$ | 50,0                   | 78,0                                                   | 57,4                                  | 73,5                                    |
| $3 \times 10^{-6}$ | 28,0                   | $6 \times 10^{-8}$ | 50,0                   | 78,0                                                   | 91,8                                  | 117,6                                   |
| $3 \times 10^{-6}$ | 28,0                   | $7 \times 10^{-8}$ | 54,0                   | 82,0                                                   | 74,8                                  | 91,2                                    |
| $3 \times 10^{-6}$ | 28,0                   | $7 \times 10^{-8}$ | 54,0                   | 82,0                                                   | 85,5                                  | 104,2                                   |
| $3 \times 10^{-6}$ | 28,0                   | $7 \times 10^{-8}$ | 54,0                   | 82,0                                                   | 92,8                                  | 113,1                                   |
| $3 \times 10^{-6}$ | 28,0                   | $7 \times 10^{-8}$ | 54,0                   | 82,0                                                   | 59,5                                  | 72,5                                    |
| $3 \times 10^{-6}$ | 28,0                   | $7 \times 10^{-8}$ | 54,0                   | 82,0                                                   | 92,2                                  | 112,4                                   |
| $3 \times 10^{-6}$ | 28,0                   | $8 \times 10^{-8}$ | 57,0                   | 85,0                                                   | 93,5                                  | 110,0                                   |

Mittelwert der erreichten spasmolytischen Wirkung: 104,7 %

Tabelle 6

Spasmogen : Bariumacetat  $3 \times 10^{-4}$   
Spasmolytica : Papaverin + Soventol

| Soventol        | Ernied-<br>rigung<br>% | Papaverin     | Ernied-<br>rigung<br>% | zu erwar-<br>tende Summe<br>Sov.+ Pap.% | gefun-<br>dene<br>Ernied-<br>rigung % | erreichte<br>spasmolyt.<br>Wirkung<br>% |
|-----------------|------------------------|---------------|------------------------|-----------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------------|
| 3 x $10^{-10}$  | 12,9                   | 5 x $10^{-6}$ | 50,1                   | 63,0                                    | 45,8                                  | 72,6                                    |
| 3 x $10^{-10}$  | 12,9                   | 5 x $10^{-6}$ | 50,1                   | 63,0                                    | 47,4                                  | 75,2                                    |
| 3 x $10^{-10}$  | 12,9                   | 5 x $10^{-6}$ | 50,1                   | 63,0                                    | 52,3                                  | 83,3                                    |
| 1 x $10^{-5}$   | 41,0                   | 5 x $10^{-6}$ | 50,1                   | 91,1                                    | 51,2                                  | 56,2                                    |
| 1 x $10^{-5}$   | 41,0                   | 5 x $10^{-6}$ | 50,1                   | 91,1                                    | 58,4                                  | 64,1                                    |
| 1,5 x $10^{-5}$ | 50,0                   | 5 x $10^{-6}$ | 50,1                   | 100,1                                   | 100,0                                 | 99,9                                    |
| 1,5 x $10^{-5}$ | 50,0                   | 5 x $10^{-6}$ | 50,1                   | 100,1                                   | 66,1                                  | 66,0                                    |
| 2 x $10^{-5}$   | 59,0                   | 5 x $10^{-6}$ | 50,1                   | 109,1                                   | 71,1                                  | 65,1                                    |
| 2 x $10^{-5}$   | 59,0                   | 5 x $10^{-6}$ | 50,1                   | 109,1                                   | 104,7                                 | 95,9                                    |

Mittelwert der erreichten spasmolytischen Wirkung: 75,3 %

Tabelle 7

Spasmogen : Bariumacetat  $3 \times 10^{-4}$   
Spasmolytica : Papaverin + Atropin

| Atropin       | Ernied-<br>rigung<br>% | Papaverin     | Ernied-<br>rigung<br>% | zu erwar-<br>tende Summe<br>Atropin +<br>Papaverin % | gefun-<br>dene<br>Ernied-<br>rigung % | erreichte<br>spasmolyt.<br>Wirkung<br>% |
|---------------|------------------------|---------------|------------------------|------------------------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------------|
| 2 x $10^{-4}$ | 32,8                   | 5 x $10^{-6}$ | 50,1                   | 82,9                                                 | 22,6                                  | 27,2                                    |
| 3 x $10^{-4}$ | 21,8                   | 5 x $10^{-6}$ | 50,1                   | 71,9                                                 | 9,7                                   | 13,4                                    |

Mittelwert der erreichten spasmolytischen Wirkung: 20,3 %

Spasmogen : Bariumacetat  $3 \times 10^{-4}$   
Spasmolytica : Papaverin + Psyquil

| Psyquil       | Ernied-<br>rigung<br>% | Papaverin     | Ernied-<br>rigung<br>% | zu erwar-<br>tende Summe<br>Psy.+ Pap.<br>% | gefun-<br>dene<br>Ernied-<br>rigung % | erreichte<br>spasmolyt.<br>Wirkung<br>% |
|---------------|------------------------|---------------|------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------------|
| 2 x $10^{-6}$ | 30,5                   | 5 x $10^{-6}$ | 50,1                   | 80,6                                        | 16,0                                  | 19,8                                    |
| 2 x $10^{-6}$ | 30,5                   | 5 x $10^{-6}$ | 50,1                   | 80,6                                        | 77,4                                  | 96,0                                    |
| 2 x $10^{-6}$ | 30,5                   | 5 x $10^{-6}$ | 50,1                   | 80,6                                        | 83,0                                  | 102,9                                   |
| 3 x $10^{-6}$ | 25,7                   | 5 x $10^{-6}$ | 50,1                   | 75,8                                        | 50,4                                  | 66,4                                    |
| 3 x $10^{-6}$ | 25,7                   | 5 x $10^{-6}$ | 50,1                   | 75,8                                        | 118,7                                 | 156,5                                   |

Mittelwert der erreichten spasmolytischen Wirkung: 88,3 %

Tabelle 8

Spasmogen : Mestinox  $3 \times 10^{-6}$

Spasmolytica : Atropin + Psyquil

Mittelwert : M

| Atropin              | Ernied-<br>rigung<br>% | Psyquil            | Ernied-<br>rigung<br>% | zu erwar-<br>tende Summe<br>Atrop.+ Psy.<br>% | gefun-<br>dene<br>Ernied-<br>rigung % | erreichte<br>spasmolyt.<br>Wirkung<br>% |
|----------------------|------------------------|--------------------|------------------------|-----------------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------------|
| $1 \times 10^{-9}$   | M: 34,8                | $5 \times 10^{-7}$ | M: 12,6                | 47,4                                          | 19,7                                  | 41,7                                    |
| $1 \times 10^{-9}$   | M: 34,8                | $5 \times 10^{-7}$ | M: 12,6                | 47,4                                          | 18,6                                  | 39,4                                    |
| $1 \times 10^{-9}$   | M: 34,8                | $5 \times 10^{-7}$ | M: 12,6                | 47,4                                          | 26,1                                  | 55,1                                    |
| $1,5 \times 10^{-9}$ | M: 27,8                | $5 \times 10^{-7}$ | M: 12,6                | 40,4                                          | 52,5                                  | 130,0                                   |
| $1,5 \times 10^{-9}$ | M: 27,8                | $5 \times 10^{-7}$ | M: 12,6                | 40,4                                          | 52,2                                  | 129,2                                   |

Mittelwert der erreichten spasmolytischen Wirkung: 79,0 %

Spasmogen : Mestinox  $3 \times 10^{-6}$

Spasmolytica : Atropin + Papaverin

Mittelwert: : M

| Atropin            | Ernied-<br>rigung<br>% | Papaverin            | Ernied-<br>rigung<br>% | zu erwar-<br>tende Summe<br>Atrop.+ Pap.<br>% | gefun-<br>dene<br>Ernied-<br>rigung % | erreichte<br>spasmolyt.<br>Wirkung<br>% |
|--------------------|------------------------|----------------------|------------------------|-----------------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------------|
| $1 \times 10^{-9}$ | M: 34,8                | $1,5 \times 10^{-6}$ | M: 65,4                | 100,2                                         | 104,1                                 | 103,8                                   |
| $1 \times 10^{-9}$ | M: 34,8                | $1,5 \times 10^{-6}$ | M: 65,4                | 100,2                                         | 83,7                                  | 83,5                                    |
| $2 \times 10^{-9}$ | M: 69,0                | $1 \times 10^{-6}$   | M: 16,6                | 85,6                                          | 75,7                                  | 88,4                                    |

Mittelwert der erreichten spasmolytischen Wirkung: 87,6 %

Tabelle 9

Spasmogen : Prostigmin  $1 \times 10^{-6}$   
 Spasmolytica : Atropin + Psyquil  
 Mittelwert : M

| Atropin            | Ernied-<br>rigung<br>% | Psyquil            | Ernied-<br>rigung<br>% | zu erwar-<br>tende Summe<br>Atropin +<br>Psyquil % | gefun-<br>dene<br>Ernied-<br>rigung % | erreichte<br>spasmolyt.<br>Wirkung<br>% |
|--------------------|------------------------|--------------------|------------------------|----------------------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------------|
| $1 \times 10^{-9}$ | M: 13,6                | $5 \times 10^{-7}$ | M: 34,8                | M: 48,4                                            | 46,4                                  | M: 95,8                                 |
| $1 \times 10^{-9}$ | M: 13,6                | $5 \times 10^{-7}$ | M: 34,8                | M: 48,4                                            | 72,8                                  | M: 150,4                                |
| $1 \times 10^{-9}$ | M: 13,6                | $5 \times 10^{-7}$ | M: 34,8                | M: 48,4                                            | 80,8                                  | M: 166,9                                |
| $1 \times 10^{-9}$ | M: 13,6                | $5 \times 10^{-7}$ | M: 34,8                | M: 48,4                                            | 58,5                                  | M: 120,8                                |
| $1 \times 10^{-9}$ | M: 13,6                | $5 \times 10^{-7}$ | M: 34,8                | M: 48,4                                            | 89,8                                  | M: 185,5                                |
| $1 \times 10^{-9}$ | M: 13,6                | $5 \times 10^{-7}$ | M: 34,8                | M: 48,4                                            | 70,9                                  | M: 146,4                                |

Mittelwert der erreichten spasmolytischen Wirkung: 144,3 %

Tabelle 10

Spasmogen : NaF  $3 \times 10^{-4}$   
 Spasmolytica : Atropin + Papaverin  
 Mittelwert: : M

| Atropin            | Ernied-<br>rigung<br>% | Papaverin          | Ernied-<br>rigung<br>% | zu erwar-<br>tende Summe<br>Atropin<br>+ Papaverin | gefun-<br>dene<br>Ernied-<br>rigung % | erreichte<br>spasmolyt.<br>Wirkung<br>% |
|--------------------|------------------------|--------------------|------------------------|----------------------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------------|
| $1 \times 10^{-9}$ | M: 51,0                | $2 \times 10^{-8}$ | M: 49,5                | 100,5                                              | 92,8                                  | 92,3                                    |
| $1 \times 10^{-9}$ | M: 51,0                | $2 \times 10^{-8}$ | M: 49,5                | 100,5                                              | 85,6                                  | 85,2                                    |
| $1 \times 10^{-9}$ | M: 51,0                | $2 \times 10^{-8}$ | M: 49,5                | 100,5                                              | 85,7                                  | 85,3                                    |
| $1 \times 10^{-9}$ | M: 51,0                | $2 \times 10^{-8}$ | M: 49,5                | 100,5                                              | 56,4                                  | 56,1                                    |
| $1 \times 10^{-9}$ | M: 51,0                | $2 \times 10^{-8}$ | M: 49,5                | 100,5                                              | 24,4                                  | 24,3                                    |
| $1 \times 10^{-9}$ | M: 51,0                | $2 \times 10^{-8}$ | M: 49,5                | 100,5                                              | 15,3                                  | 15,2                                    |
| $1 \times 10^{-9}$ | M: 51,0                | $2 \times 10^{-8}$ | M: 49,5                | 100,5                                              | 15,2                                  | 15,1                                    |
| $1 \times 10^{-9}$ | M: 51,0                | $2 \times 10^{-8}$ | M: 49,5                | 100,5                                              | 38,3                                  | 38,1                                    |

Mittelwert der erreichten spasmolytischen Wirkung: 51,0 %

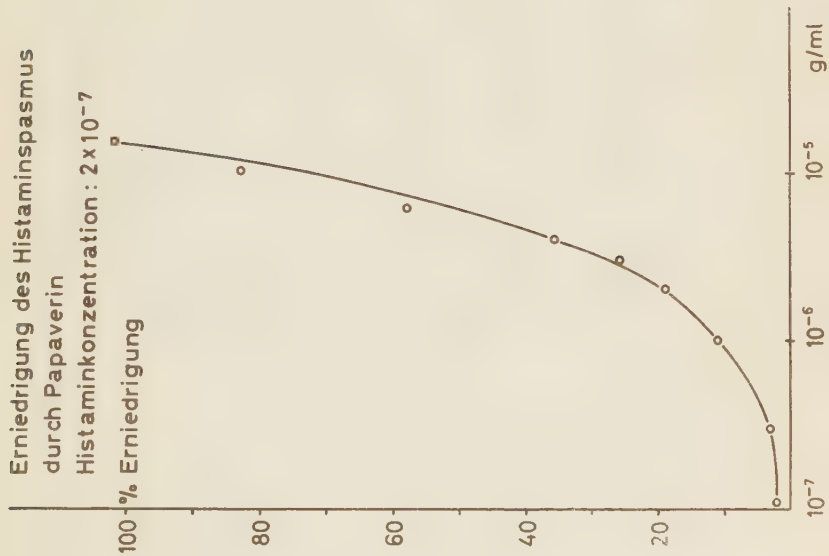


Abb. 1

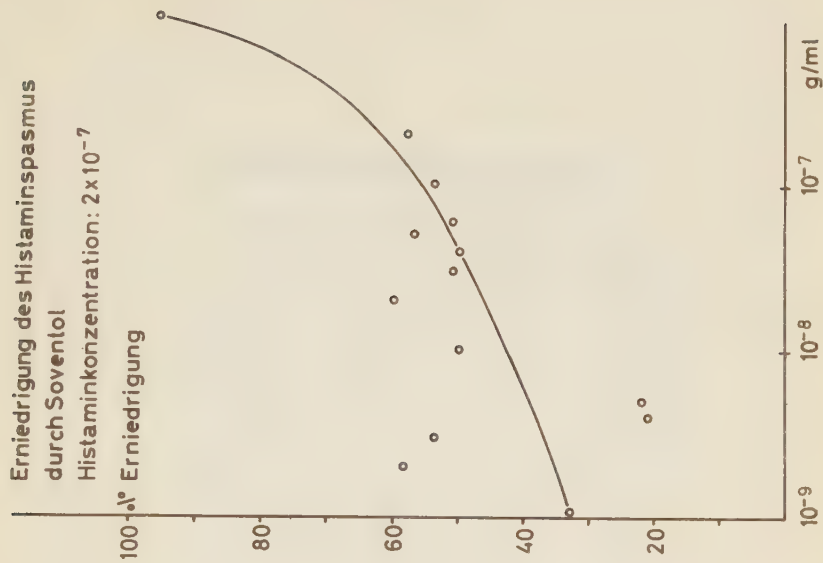


Abb. 2

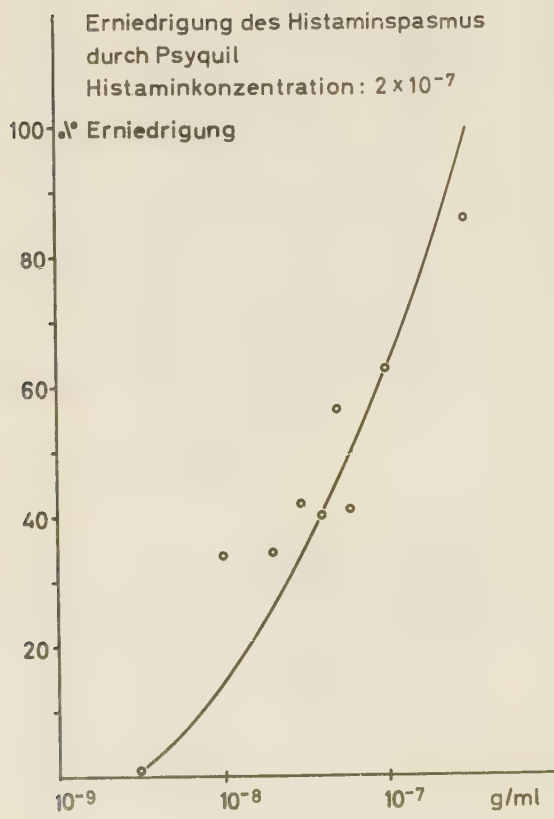


Abb. 3

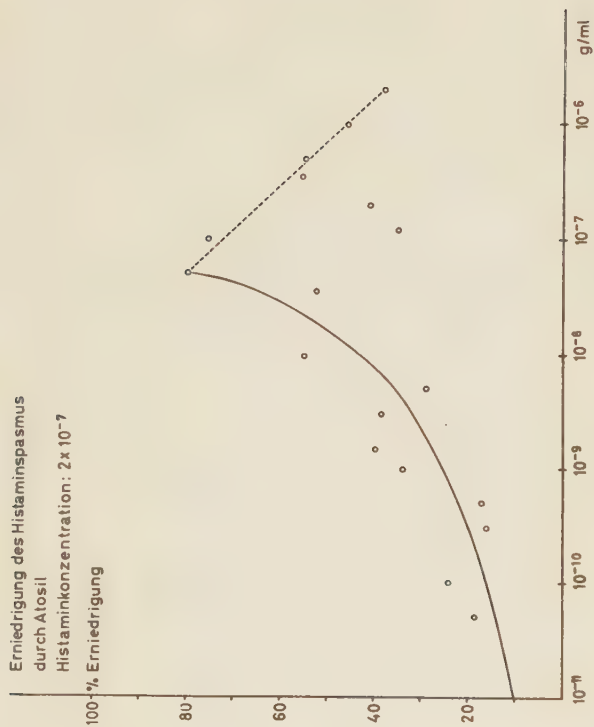


Abb. 4

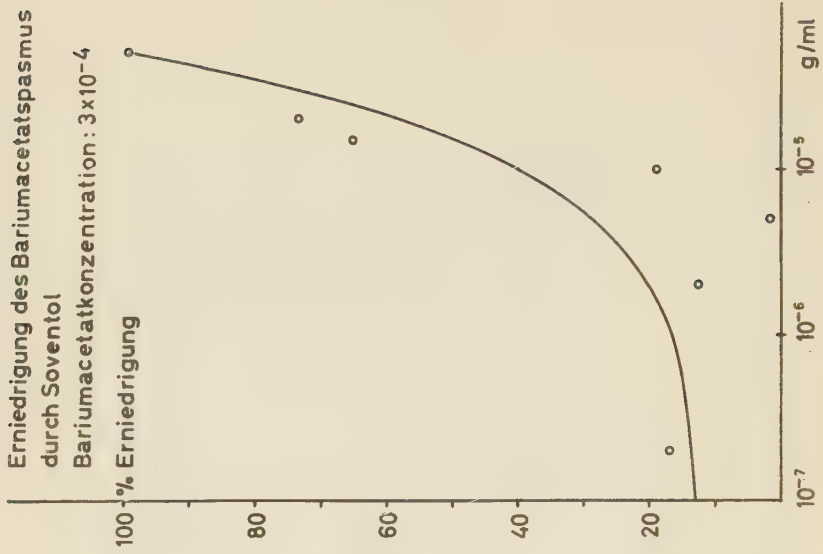


Abb. 6

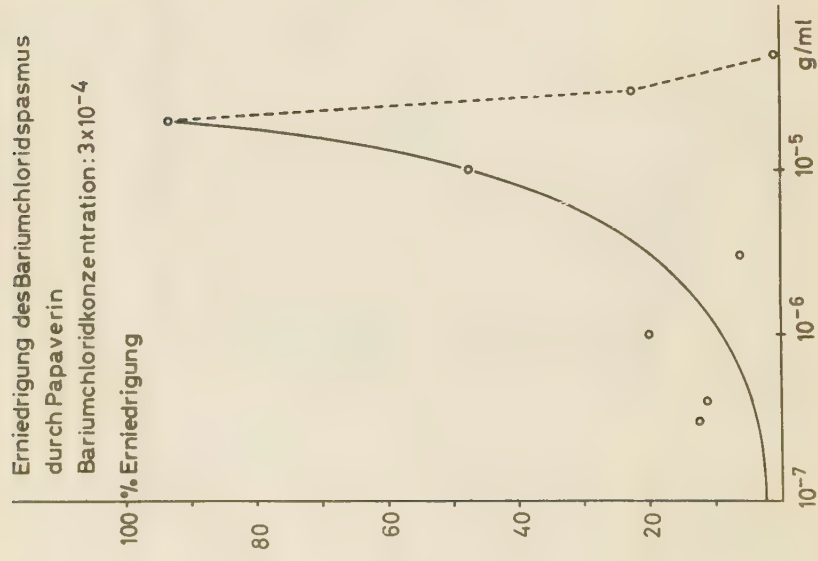


Abb. 5

### Lebenslauf

Am 16. April 1936 wurde ich als jüngstes von fünf Kindern des Hauptlehrers Alois Schreiner und seiner Ehefrau Angela, geb. Noll, in Marburg/Lahn geboren.

Von Ostern 1942 bis Ostern 1950 besuchte ich die Volksschule in Mittelkalbach, Krs. Fulda, anschließend bis zur Reifeprüfung am 5. März 1958 die Realgymnasiale Aufbauschule in Fulda.

Im Sommersemester 1958 begann ich mein Zahnmedizinstudium an der Philipps-Universität Marburg, welches ich am 14. Februar 1964 mit dem Staatsexamen abschloß.

Vom 1. Mai 1964 bis zum 30. Januar 1965 war ich Assistent in Oberhausen-Osterfeld. Seit Februar 1965 bin ich Assistent in Lauterbach/Oberhessen.

Meine akademischen Lehrer in Marburg/Lahn  
waren die Herren Professoren und Dozenten

Braun-Falco, Dimroth, Gedigk, Hamm, Hartmann,  
Hennis, Hering, Heuser, Hornung, Janke, Korb,  
Kottmeyer, Lang, Löhr, Mahr, Marx, Maurath,  
Meyer, Niessing, Nieth, Oksche, Pantke, Petry,  
Rollhäuser, Rosemann, Schmid, Seidel, Siegert,  
Siess, Vogt, Walcher.



